

Actos

(pioglitazone), antidiabétique

Avis défavorable au maintien du remboursement en raison de son profil de tolérance

L'ESSENTIEL

Actos est une glitazone indiquée dans le traitement du diabète de type 2 en monothérapie, en bithérapie (associé à la metformine ou à un sulfamide hypoglycémiant) et en trithérapie (associé à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant).

Outre ses effets indésirables déjà connus, des données récentes établissent un lien potentiel entre le traitement par pioglitazone et la survenue d'un cancer de la vessie.

Ce profil de tolérance a conduit à la suspension de l'AMM de la pioglitazone en France depuis le 9 juin 2011.

Stratégie thérapeutique

Les objectifs de la prise en charge thérapeutique du diabète de type 2 sont le contrôle glycémique (HbA1c) et celui des facteurs de risque associés.

La lutte active contre la sédentarité ainsi que la planification alimentaire sont des interventions irremplaçables. Elles sont les premières mesures à prendre et doivent être poursuivies quels que soient le stade du diabète et ses traitements.

Le recours aux antidiabétiques oraux a lieu lorsque ces mesures hygiéno-diététiques (MHD) ne suffisent plus à contrôler la glycémie (HbA1c > 6 %). Le choix des médicaments est adapté à l'âge, l'ancienneté du diabète, le risque hypoglycémique et à des situations particulières.

Si malgré une monothérapie à dose maximale, l'HbA1c est > 6,5 %, on a recours à une des bithérapies suivantes :

→ metformine + insulinosécréteur ;

→ metformine + inhibiteur des alphaglycosidases ;

→ ou encore insulinosécréteur + inhibiteurs des alphaglycosidases (si hyperglycémie post-prandiale importante, mais avec une moindre efficacité sur l'HbA1c que les autres associations).

Si le taux d'HbA1c est > 7 %, on a recours soit à une trithérapie, soit à l'insuline associée à la metformine ou à d'autres antidiabétiques oraux, sauf les glitazones.

Cette stratégie thérapeutique est en cours de révision. La place des analogues du GLP-1 et celle des inhibiteurs de la DPP-4 restent à préciser.

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

Actos n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2.

Données cliniques

En termes d'efficacité

Aucune nouvelle étude de niveau de preuve suffisant concernant l'efficacité de la pioglitazone n'a été trouvée dans la littérature depuis la précédente évaluation par la Commission de la transparence.

En termes de tolérance

Les données récentes de la littérature confirment l'augmentation du risque de prise de poids, d'œdèmes, de fractures et d'insuffisance cardiaque congestive associé à la pioglitazone. Elles ont identifié un risque nouveau de pneumonie.

De plus, des données nouvelles (littérature, études post-commercialisation demandées par la FDA, dont une étude de cohorte réalisée en France) établissent un lien potentiel entre le traitement par pioglitazone et la survenue d'un cancer de la vessie.

Intérêt du médicament

Au regard des thérapies disponibles, le service médical rendu* par Actos est désormais insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale.

Avis défavorable au maintien du remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

Commentaire

Jean-Michel Petit,

Service de diabétologie et endocrinologie, CHU du Bocage, 21000 Dijon
jean-michel.petit@chu-dijon.fr

Commentaire d'expert
sollicité par
La Revue du Praticien
en partenariat avec
la Fédération
des spécialités
médicales.



Pioglitazone et risque de cancer de vessie

La décision de retrait de la pioglitazone (Actos [Takeda]) intervient après la mise en évidence d'une augmentation du risque de cancer de vessie associé à la prise de ce médicament. Les liens entre cancer, diabète et traitement du diabète sont complexes, car la maladie diabétique partage certains facteurs de risque de cancer comme l'obésité, l'alimentation déséquilibrée, la sédentarité et l'âge. De plus, les patients diabétiques sont régulièrement traités par des associations de traitement, ce qui rend difficile l'évaluation du risque de cancer associé à chacun. Néanmoins, la plupart des études récentes sont convergentes sur l'imputabilité potentielle de la pioglitazone concernant un sur-risque de cancer de vessie. En France, l'étude de la Caisse nationale d'assurance maladie confirme un sur-risque potentiel de cancer de vessie qui reste faible (HR ajusté 1,22), mais avec une relation dose-effet. Le risque devenant encore plus significatif après 2 ans de traitement. L'augmentation du risque de cancer ne concernait que les hommes. Deux autres études montrent des résultats similaires, une étude de cohorte (KPNC *study*) et une étude sur les notifications spontanées auprès de la *Food and Drug Administration*.^{1,2} En l'absence de données fiables sur la

consommation tabagique, ces études n'ont pas évalué l'implication du tabagisme sur la relation pioglitazone-cancer de vessie. Concernant les stades des cancers de vessie, seule la KPNC *study* l'a évaluée, elle retrouve une plus grande fréquence de cancers in situ dans le groupe pioglitazone et pas d'augmentation du risque de cancers invasifs. La décision de donner un avis défavorable au remboursement de la pioglitazone est donc liée à la considération que son profil de tolérance est insuffisant par rapport au service médical rendu pour les patients diabétiques de type 2. Cette décision peut sembler logique pour la prise en charge du patient diabétique sans anomalie spécifique et bon répondeur aux thérapeutiques validées. Chez ce type de patient, le bénéfice escompté de la pioglitazone peut être considéré comme insuffisant par rapport au risque potentiel et aux possibilités de traitements alternatifs. En revanche, on peut regretter la disparition de ce médicament pour certains patients diabétiques avec des profils cliniques particuliers (insulinorésistance sévère, hépatite stéatosique non alcoolique [NASH]). Ainsi, une étude récente, sur plus de 600 000 patients diabétiques, observe que l'usage des glitazones est associé à une protection contre le risque de cancer du foie, avec un effet encore plus significatif

pour les fortes doses, les longues durées de traitement, et en cas d'hépatopathies préexistantes.³

Avec un accroissement du risque de plus de 2 fois, l'hépatocarcinome est un des cancers les plus augmentés en cas de diabète. On aurait pu réserver l'usage de la pioglitazone pour des patients ciblés avec NASH et risque accru de cancer hépatocellulaire, ou en cas d'insulinorésistance sévère notamment secondaire aux lipodystrophies congénitales et résistance aux thérapeutiques usuelles. Cette prescription restreinte aurait pu se faire après avis spécialisé et en s'assurant de l'absence de facteurs de risque de cancer de vessie, comme le propose l'Agence européenne de médecine.

1. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2011;34:916-22.
2. Piccinni C, Motola D, Marchesini G, Poluzzi E. Assessing the association of pioglitazone use and bladder cancer through drug adverse event reporting. *Diabetes Care* 2011;34:1369-71.
3. Chang CH, Lin JW, Wu LC, et al. Association of thiazolidinediones with liver cancer and colorectal cancer in type 2 diabetes mellitus. *Hepatology* 2011. doi: 10.1002/hep.25509. [Epub ahead of print]

J.-M. Petit déclare avoir perçu des honoraires des laboratoires Sanofi Aventis, Novartis, Novo-Nordisk, et Takeda.

larevuedupraticien

314 Bureaux de la Colline – 1, rue Royale (bât. C, 8^e étage), 92213 Saint-Cloud Cedex
Tél.: 01 55 62 68 00 - Fax: 01 55 62 68 12
revprat@gmsante.fr / www.larevuedupraticien.fr

Rédacteur en chef

Jean Deleuze

Rédactrices en chef adjointes

Marie-Aude Dupuy,
Hélène Esvant

Comité de lecture

et de rédaction scientifique

Jean-Noël Fiessinger,
Jean-Michel Chabot,

Jean-François Cordier,
Claude-François Degos,
Richard Delarue, Jean Deleuze,
Olivier Fain, Bernard Gavid,
Laurent Karila, Alexandre Pariente,
Alain Tenaillon

Direction générale

des publications

Alain Trébucq (6903)
atrebucq@gmsante.fr

Direction administrative et financière

Bruce Cogitore (6861)
bcogitore@gmsante.fr

Direction marketing

Tatiana de Francqueville (6904)
tdefrancqueville@gmsante.fr

GLOBAL MÉDIA SANTÉ SAS
Principal actionnaire : ATMED SAS
www.globalmediasante.fr

GMSANTÉ

IMPRESSION : RAS (Villiers-le-Bel, 95) ISSN : 2116-1542